

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

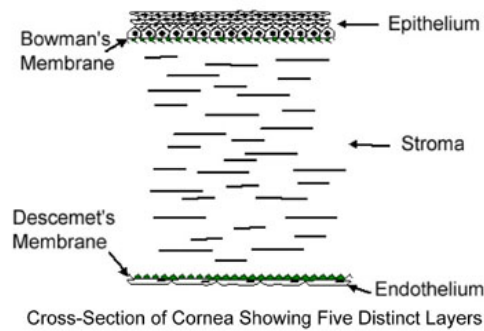
2.1 Sensibilitas Kornea

2.1.1 Kornea

Kornea merupakan jaringan yang avaskular, bersifat transparan, dan kaya akan ujung-ujung serat saraf. Kornea berasal dari penonjolan tunika fibrosa ke sebelah depan bola mata.¹⁶ Kornea memiliki ukuran 11,75 mm horizontal dan 10,6 mm vertikal, serta memiliki indeks refraksi 1,38.^{17,18} Kornea berkontribusi terhadap $\frac{3}{4}$ kekuatan optik mata manusia. Rata-rata kornea dewasa mempunyai tebal 550 μm pada bagian tengah, dan 650 μm pada bagian perifer.¹⁹ Untuk memenuhi kebutuhan nutrisinya, kornea bergantung pada difusi glukosa dari pembuluh-pembuluh darah limbus, humor aqueous, dan air mata. Selain itu, kornea superfisial juga mendapatkan sebagian besar oksigen dari atmosfer.²⁰

Secara histologis, lapisan kornea mempunyai lima lapisan yang berbeda dari anterior ke posterior, yaitu lapisan epitel, lapisan Bowman, stroma, membran Descemet, dan lapisan endotel. Epitel terdiri atas lima atau enam lapis sel, sedangkan endotel hanya memiliki satu lapis sel yang berperan penting dalam mempertahankan deturgesensi stroma kornea. Membran Bowman adalah lapisan aselular yang jernih, merupakan bagian stroma yang mengalami modifikasi. Membran Descemet adalah membran yang lentur dan jernih yang terdiri atas banyak fibril yang halus. Stroma kornea merupakan 90% dari seluruh ketebalan

kornea yang tersusun atas serabut-serabut lamelar yang terjalin satu sama lain dengan lebar sekitar 10-250 μm dan tinggi 1-2 μm yang mencakup hampir seluruh diameter kornea.¹⁷



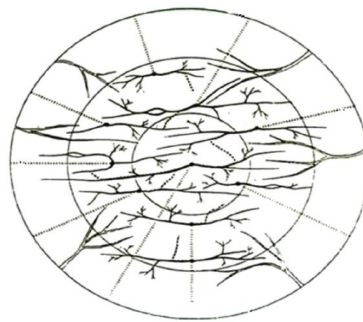
Gambar 1. Histologi Kornea²¹

Persarafan kornea berasal dari cabang pertama (*ophthalmicus*) saraf kranialis kelima (*trigeminus*). Di dalam epitel kornea terdapat banyak sekali serabut saraf yang ujungnya tidak bermielin yang berfungsi sebagai reseptor sensorik. Reseptor sensorik tersebut dibagi menjadi 3 jenis utama, yaitu: reseptor mekanik, reseptor polimodal, dan reseptor suhu. Secara struktur terdapat 2 jenis serabut saraf pada kornea yang masing-masing memiliki peran dalam fungsi saraf kornea. Serabut saraf A- δ yang bermielin berperan pada sensasi mekanik, sedangkan serabut saraf C yang tidak bermielin berperan dalam pengenalan suhu. Beberapa sel keratosit pada stroma juga dipersarafi oleh serabut-serabut saraf pada epitel ini. Bila jalinan serabut saraf tersentuh oleh suatu benda maka akan menimbulkan rasa sakit. Nyeri yang hebat diduga akibat banyaknya serabut-serabut saraf dan letak ujung-ujung saraf tersebut, sehingga perlukaan kornea yang kecil sekalipun sudah memberikan rasa sakit.^{17,19,20}

2.1.2 Sensibilitas Kornea

Kepekaan kornea terhadap rangsang atau dikenal dengan sensibilitas kornea merupakan gambaran dari persarafan kornea. Sensibilitas kornea yang baik mencerminkan keadaan kornea yang normal baik secara struktural maupun secara fungsi. Sensibilitas kornea yang menurun dapat menimbulkan penurunan refleks berkedip, perlambatan penyembuhan luka, penurunan aliran dan kualitas air mata, infeksi sampai kerusakan struktur kornea.²⁰

Sensibilitas kornea di semua permukaan tidak sama, yang paling peka adalah di daerah sentral dengan diameter 5 mm.²² Separuh bagian medial lebih sensitif daripada separuh bagian lateral. Separuh bagian inferior lebih sensitif daripada separuh bagian superior. Meridian horisontal lebih sensitif daripada meridian vertikal.



Gambar 2. Serabut Saraf Kornea²³

Dari penelitian yang dilakukan oleh Boberg-Ans didapatkan kepekaan kornea dengan hasil sebagai berikut:

1. Di daerah sentral dengan diameter 5 mm merupakan daerah yang paling peka yaitu dengan tekanan kurang dari 15 mg/mm^2 .

2. Di daerah parasentral meridian horisontal dengan tekanan 15-20 mg/mm².
3. Di daerah parasentral inferior dengan tekanan 15-25 mg/mm².
4. Di daerah parasentral superior dengan tekanan 15-50 mg/mm².^{24,25}

Tes sensibilitas kornea penting untuk memeriksa lesi saraf kranial kelima, dan untuk mengetahui seberapa besar kerusakan kornea akibat adanya ulkus atau proses degenerasi. Normalnya dalam satu menit manusia berkedip sebanyak 15-20 kali dan terdapat refleks kedip bila ada rangsang pada kornea, refleks tersebut disebut refleks kornea. Sebagai sensor dari refleks kornea adalah permukaan kornea yang banyak mengandung serabut-serabut saraf tidak bermielin. Rangsang dihantarkan melalui jalur aferen saraf kranial kelima divisi oftalmikus. Rangsang diteruskan ke nukleus saraf fasialis melalui neuron intermediet. Sebagai jalur eferen adalah saraf fasialis dan sebagai efekturnya adalah kedua otot orbikularis.²⁶

Hal-hal yang dapat mempengaruhi sensibilitas kornea antara lain usia, jenis kelamin, adanya arcus senilis, menstruasi, dan kehamilan. Penggunaan obat topikal anti inflamasi non steroid (*Natrium Diclofenac*), *Atropin*, *Beta Blocker*, *Sodium Sulfacetamide* dan anestetik topikal juga dapat menurunkan sensibilitas kornea.^{22,27,28}

Sensibilitas kornea menurun pada penyakit-penyakit: diabetes melitus (DM), amoebiasis, malaria, herpes zoster oftalmikus, herpes simpleks keratitis, lepra, keratomikosis, multipel sklerosis, aneurisma, dan tumor (*acoustic neuroma*, neurofibroma, atau angioma).^{29,30}

2.1.3 Estesimeter

Sensibilitas kornea dapat dinilai dengan kapas yang lembut atau rambut yang disentuhkan pada kornea, bila timbul refleks kornea berarti kornea masih peka terhadap rangsang. Namun uji sensibilitas kornea dengan cara ini hanya menunjukkan hasil secara kualitatif. Alat untuk uji sensibilitas kornea yang dapat menghasilkan nilai secara kuantitatif adalah estesimeter. Estesimeter menggunakan benang nilon sebagai pengganti kapas atau rambut. Pada tahun 1894, von Frey pertama kali membuat estesimeter menggunakan rambut kuda dengan diameter dan panjang yang bervariasi. Franceshetti pada tahun 1932 menyempurnakan estesimeter ini kemudian pada tahun 1956 Boberg-Ans menyempurnakannya dengan menggunakan nilon tembaga tunggal sehingga menghasilkan diameter yang konstan namun panjangnya dapat bervariasi. Cochet dan Bonet pada tahun 1962 menyempurnakan lebih jauh estesimeter ini dengan dua jenis model. Model yang pertama menggunakan nilon monofilament dengan diameter 0.08 mm dan membuat tekanan $2-90 \text{ mg}/0.005 \text{ mm}^2$, sedangkan model yang kedua menggunakan diameter 0.12 mm dengan variasi tekanan $11-200 \text{ mg}/0.0113 \text{ mm}^2$. Ujung nilon akan mengenai 4-10 sel epitel kornea.^{22,30} Semakin pendek ukuran benang nilon menandakan adanya penurunan sensibilitas kornea.

Diperlukan ketelitian dalam melakukan pemeriksaan sensibilitas kornea agar tidak menimbulkan hasil positif palsu atau negatif palsu. Hasil positif palsu didapatkan apabila ada rangsangan lain berupa rambut atau benda asing yang mengenai kornea. Selain itu, pilinan kapas yang terlalu besar juga dapat menimbulkan nilai positif palsu dalam pemeriksaan sensibilitas kornea secara kualitatif.



Gambar 3. *Cochet-Bonnet aesthesiometer*³⁰

2.2 Diabetes Melitus

2.2.1 Definisi dan Diagnosis Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan suatu penyakit metabolik kronik yang ditandai dengan keadaan hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, aktifitas insulin atau keduanya. Hiperglikemia kronis dihubungkan dengan kerusakan, disfungsi dan kegagalan berbagai organ tubuh khususnya mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah.^{1,31}

Diabetes adalah salah satu penyebab kebutaan pada penduduk berumur 20-64 tahun.³² Berdasarkan data *International Diabetes Federation*, prevalensi DM diseluruh dunia mencapai 2,8% pada tahun 2000 dan diperkirakan meningkat sampai dengan 4,4% pada tahun 2030.³³ Di Indonesia penderita diabetes mencapai 8,5 juta orang dan diperkirakan pada tahun 2030 prevalensi DM mencapai 21,3 juta orang.⁴

Kecurigaan pada DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik DM seperti poliuri, polidipsi, polifagi, serta adanya penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain berupa: sering lelah dan lemas, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva

pada wanita. Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Untuk penentuan diagnosis DM, pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan babhan darah plasma vena. Sedangkan untuk tujuan pemantauan hasil terapi dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer.³¹

Diagnosis DM dapat ditegakkan melalui tiga cara, yaitu jika keluhan klasik ditemukan, maka pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL sudah cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Cara kedua yaitu pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL dengan adanya keluhan klasik. Yang ketiga adalah dengan tes toleransi glukosa oral (TTGO). Meskipun TTGO dengan beban 75 gram glukosa lebih sensitif dan spesifik dibanding dengan pemeriksaan glukosa plasma puasa, namun pemeriksaan ini memiliki keterbatasan tersendiri. TTGO sulit untuk dilakukan berulang-ulang dan dalam praktik sangat jarang dilakukan karena membutuhkan persiapan khusus.^{1,31} *American Diabetes Association* tahun 2011 menambahkan pemeriksaan kadar hemoglobin terglikasi (HbA1c) dapat mendiagnosis DM selain sebagai kontrol glikemik pasien DM.^{1,31}

Tabel 2. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus³¹

<p>1. Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)</p> <p>Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir.</p>
<p>2. Gejala klasik DM + kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L)</p> <p>Puasa diartikan pasien tak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam.</p>

3. Kadar gula plasma 2 jam pada TTGO \geq 200 mg/dL (11,1 mmol/L)

TTGO yang dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 g glukosa anhidrus yang dilarutkan dalam air.

Pemeriksaan HbA1c \geq 6,5% oleh ADA 2011 sudah dimasukkan menjadi salah satu kriteria diagnosis DM, jika dilakukan pada laboratorium yang telah terstandardisasi dengan baik.^{1,31}

2.2.1.1 Kontrol Glikemik pada Pasien Diabetes Melitus

Kontrol glikemik merupakan salah satu hal penting dalam evaluasi pasien DM karena berhubungan dengan komplikasi mikroangiopati dan makroangiopati akibat DM yang akan atau telah terjadi.^{34,35} *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) menyatakan bahwa kontrol glikemik dengan obat anti diabetes (OAD) akan menurunkan komplikasi mikroangiopati. Dari beberapa rekomendasi terapi menyatakan bahwa penurunan kadar glukosa darah secara baik dan tepat mendekati nilai normal dapat menurunkan komplikasi makroangiopati maupun mikroangiopati.³⁶⁻³⁸

Kontrol glikemik berperan penting dalam manajemen DM karena dapat mengetahui efektivitas dari terapi diabetes yang telah dilakukan dan kepatuhan dalam berobat. Kontrol glikemik pada pasien DM dapat memprediksi komplikasi yang telah dan akan terjadi dan memperkirakan prognosis dari pasien DM. Selain itu juga dapat dipakai sebagai pegangan dalam penyesuaian diet, latihan jasmani, dan obat-obatan untuk mencapai kadar glukosa senormal mungkin sehingga terhindar dari hiperglikemia ataupun hipoglikemia.^{31,36}

Secara umum tujuan kontrol glikemik pada penderita DM adalah: menghilangkan gejala, menciptakan dan mempertahankan rasa sehat, memperbaiki kualitas hidup, mencegah komplikasi akut dan kronik, mengurangi laju perkembangan komplikasi yang telah ada, mengurangi kematian, dan mengobati penyakit penyerta bila ada.^{31,39}

Ada beberapa bukti yang menunjukkan bahwa kontrol glikemik yang baik berhubungan dengan menurunnya komplikasi diabetes. Hasil *Diabetes control and complication trial* (DCCT) menunjukkan bahwa pengendalian DM tipe I yang baik dapat mengurangi komplikasi kronik DM antara 20-30%. Bahkan hasil dari *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) menunjukkan setiap penurunan 1% dari HbA1c akan menurunkan risiko komplikasi sebesar 35%.³⁹ UKDPS juga membuktikan bahwa kontrol glikemik dengan intensif sangat berhubungan erat dengan keuntungan klinis pada DM tipe II. Setiap penurunan HbA1c 1% akan menurunkan insiden kematian yang berhubungan dengan DM sebesar 21%, infark miokard 14%, komplikasi mikroangiopati 37%, dan penyakit pembuluh darah perifer 43%.¹

2.2.1.2 Hemoglobin Terглиkasi (HbA1c)

Hemoglobin terглиkasi atau HbA1c adalah suatu fraksi hemoglobin di dalam tubuh manusia yang berikatan dengan glukosa secara enzimatis. Kadar HbA1c yang terukur menggambarkan kadar glukosa darah rata-rata pada waktu 3 bulan yang lalu sesuai dengan umur sel darah merah manusia yaitu 100-120 hari.⁴⁰ HbA1c diidentifikasi dengan menggunakan teknik kromatografik oleh Huisman dan Meyering tahun 1958 dan pertama kali dikategorikan sebagai

glikoprotein oleh Bookchin and Gallop tahun 1968. Samuel Rahbar tahun 1969 pertama kali menemukan bahwa HbA1c meningkat pada penderita DM. Penggunaan HbA1c sebagai monitoring untuk menilai kualitas kontrol glikemik pada penderita DM diajukan oleh Anthony Cerami, Ronald Koenig *et al*, pada tahun 1976.⁴¹

Keuntungan dalam melakukan pemeriksaan HbA1c dalam mendiagnosis DM antara lain tidak diperlukan puasa sehingga nyaman untuk pasien, hasil yang stabil untuk memantau kondisi hiperglikemia selama tiga bulan yang lalu tanpa dipengaruhi kondisi stres dan sakit. Selain itu, HbA1c dapat digunakan sebagai *screening* bagi seseorang dengan risiko tinggi terkena DM.^{38,42} Kerugiannya antara lain biaya yang lebih mahal dan hasil yang tidak bermakna pada kondisi tertentu. Hal-hal yang dapat mempengaruhi hasil dari HbA1c antara lain konsumsi zat besi, vitamin B12, zat eritropoetin, alkohol dalam jumlah banyak, aspirin, vitamin C dan E, penggunaan obat antiretroviral seperti ribavirin, dan dapson. Kondisi yang dapat mempengaruhi HbA1c antara lain hemoglobinopati, penyakit hepar kronis, penyakit ginjal kronis, methemoglobinemia, splenektomi, splenomegali, arthritis rematoid, dan hipertrigliserida.³⁸ Terdapat beberapa teknik yang dapat digunakan untuk mengukur kadar HbA1c, diantaranya *High-performance liquid chromatography* (HPLC), *immunoassay*, enzimatik, *capillary electrophoresis*, dan *Boronate affinity chromatography*. Hasil dari pemeriksaan kadar HbA1c dinyatakan dalam satuan International Federation of Clinical Chemistry (IFCC).⁴³

2.2.2 Komplikasi Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit kronis yang akan diderita seumur hidup, sehingga progresifitas penyakit ini akan terus berjalan dan pada suatu saat akan menimbulkan komplikasi. Penyakit DM biasanya berjalan lambat dengan gejala-gejala yang ringan sampai berat, bahkan dapat menyebabkan kematian akibat komplikasi akut maupun kronis.

a. Komplikasi Akut

Ada tiga komplikasi akut DM yang penting dan berhubungan dengan gangguan keseimbangan kadar gula darah jangka pendek:

1) Hipoglikemia

Hipoglikemia terjadi jika kadar gula darah turun hingga <60 mg/dL. keluhan dan gejala hipoglikemia dapat bervariasi, tergantung sejauh mana glukosa darah turun. Keluhan pada hipoglikemia pada dasarnya dapat dibagi dalam dua kategori, yaitu keluhan akibat otak tidak mendapat glukosa yang cukup sehingga mengganggu fungsi intelektual dan keluhan akibat efek samping hormon lain yang berusaha meningkatkan kadar glukosa dalam darah. Hipoglikemia paling sering disebabkan oleh penggunaan sulfonilurea dan insulin. Hipoglikemia pada usia lanjut merupakan suatu hal yang harus dihindari, mengingat dampaknya yang fatal atau terjadinya kemunduran mental bermakna pada pasien. Perbaikan kesadaran pada DM usia lanjut sering lebih lambat dan memerlukan pengawasan yang lebih lama. Gejala hipoglikemia terdiri dari gejala adrenergik (berdebar-debar, banyak keringat, gemetar, dan rasa lapar) dan gejala neuro-glikopenik (pusing, gelisah, kesadaran menurun sampai koma).³¹

2) Ketoasidosis Diabetes

Pada DM yang tidak terkontrol dengan kadar glukosa darah yang terlalu tinggi dan kadar insulin yang rendah, maka tubuh tidak dapat menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Sebagai gantinya tubuh akan memecah lemak sebagai sumber energi alternatif. Pemecahan lemak tersebut kemudian menghasilkan badan-badan keton dalam darah atau disebut dengan ketosis. Ketosis inilah yang menyebabkan derajat keasaman darah menurun atau disebut dengan istilah asidosis. Kedua hal ini kemudian disebut dengan istilah ketoasidosis. Ketoasidosis ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang tinggi (300-600 mg/dL), disertai adanya tanda dan gejala asidosis dan plasma keton (+) kuat. Osmolaritas plasma meningkat (300-320 mOs/ml) dan terjadi peningkatan anion gap.³¹

3) Sindrom Hiperglikemik Hiperosmolar Nonketotik (HONK)

Sindrom HONK merupakan keadaan yang didominasi oleh hiperosmolar dan hiperglikemia serta diikuti oleh perubahan tingkat kesadaran. Kelainan dasar biokimia pada sindrom ini berupa kekurangan insulin efektif. Keadaan hiperglikemia persisten menyebabkan diuresis osmotik sehingga terjadi kehilangan cairan dan elektrolit. Untuk mempertahankan keseimbangan osmotik, cairan akan berpindah dari ruang intrasel ke ruang ekstrasel. Dengan adanya glukosuria dan dehidrasi, akan dijumpai keadaan hipernatremia dan peningkatan osmolaritas. Salah satu perbedaan utama antara HONK dan ketoasidosis diabetes adalah tidak terdapatnya ketosis dan asidosis pada HONK. Perbedaan jumlah insulin yang terdapat pada masing-masing keadaan ini dianggap penyebab parsial

perbedaan di atas. Gambaran klinis sindrom HONK terdiri atas gejala hipotensi, dehidrasi berat, takikardi, dan tanda-tanda neurologis yang bervariasi.³¹

b. Komplikasi Kronis

1) Komplikasi Makroangiopati

Tiga jenis komplikasi makroangiopati yang umum berkembang pada pasien DM adalah penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah otak, dan penyakit pembuluh darah perifer. Komplikasi ini lebih sering terjadi pada penderita DM tipe II yang umumnya menderita hipertensi, dislipidemia, dan atau kegemukan. Komplikasi ini timbul akibat aterosklerosis dan tersumbatnya pembuluh-pembuluh darah besar, khususnya arteri akibat timbunan plak ateroma.⁵

2) Komplikasi Mikroangiopati

Mikroangiopati ditandai oleh penebalan membran basalis pembuluh darah kapiler. Ada dua tempat dimana gangguan fungsi kapiler dapat berakibat serius yaitu mata dan ginjal. Kelainan patologis pada mata, atau dikenal dengan istilah retinopati diabetika, disebabkan oleh perubahan pada pembuluh-pembuluh darah kecil di retina. Perubahan yang terjadi pada pembuluh darah kecil di retina ini dapat menyebabkan menurunnya fungsi penglihatan pada pasien DM, bahkan dapat menyebabkan kebutaan.

Selain itu, diabetes juga dapat mempengaruhi setiap lapisan kornea. Kornea merupakan salah satu jaringan yang memiliki persarafan yang padat. Pada keadaan hiperglikemia yang kronik, epitel kornea menunjukkan berbagai perubahan yang bervariasi, seperti pengurangan jumlah sel, deplesi, dan perubahan membran basal.¹⁰ Dalam fungsi kornea sebagai proteksi, saraf kornea

mengatur integritas epitel kornea, proliferasi dan penyembuhan luka. Pada pasien diabetes melitus (DM), sensibilitas kornea menurun dikarenakan hilangnya atau berkurangnya serat saraf kornea.¹¹

2.2.2.1 Patogenesis Penurunan Sensibilitas Kornea pada Penderita DM

Banyak teori yang dikemukakan oleh para ahli tentang proses terjadinya neuropati diabetika, namun sampai sekarang belum diketahui sepenuhnya. Neuropati diabetika diduga disebabkan karena adanya kelainan vaskuler berupa mikroangiopati, kelainan metabolik, neurotrofik dan imunologik. Studi terbaru menunjukkan adanya kecenderungan suatu multifaktorial patogenesis yang terjadi pada neuropati diabetika.⁴⁴

a) Teori Vaskular (iskemia-hipoksia)

Pada pasien neuropati diabetika dapat terjadi penurunan aliran darah ke endoneurium yang disebabkan oleh adanya resistensi pembuluh darah akibat hiperglikemia. Biopsi nervus suralis pada pasien neuropati diabetika ditemukan adanya penebalan pembuluh darah, agregasi platelet, hiperplasia sel endotelial dan pembuluh darah, yang kesemuanya dapat menyebabkan iskemia. Iskemia juga dapat menyebabkan terganggunya transport aksonal, aktifitas Na^+/K^+ ATPase yang akhirnya menimbulkan degenerasi akson.^{45,46}

b) Jalur Pembentukan AGEs (*Advanced Glycation End Products*)

Jalur pembentukan AGEs jalur non enzimatis adalah proses perlekatan glukosa secara kimiawi ke gugus amino bebas pada protein tanpa bantuan enzim. Derajat glikosilasi non enzimatis tersebut berkaitan dengan kadar gula darah selama usia eritrosit 120 hari. Pembentukan AGEs pada protein seperti kolagen, membentuk

ikatan silang diantara berbagai polipeptida yang dapat menyebabkan terperangkapnya protein interstisium dan plasma yang tidak terlikosilasi. AGEs juga dapat mempengaruhi struktur dan fungsi kapiler, termasuk pembuluh darah pada bola mata yang mengalami penebalan membran basal. AGEs berikatan dengan reseptor pada berbagai tipe sel seperti sel endotel, monosit, limfosit, dan makrofag. Pengikatan tersebut menyebabkan berbagai aktivitas biologi termasuk migrasi sel neutrofil, pengeluaran sitokin, peningkatan permeabilitas endotel, peningkatan proliferasi fibroblas serta sintesis matrik ekstraseluler.⁴⁷

c) Jalur Poliol

Jalur poliol, merupakan hiperglikemia intrasel dimana glukosa dimetabolisme oleh aldose reduktase menjadi sorbitol. Peningkatan sorbitol akan mengakibatkan berkurangnya kadar inositol yang menyebabkan gangguan osmolaritas membran basal. Jalur poliol yang merupakan sitosolik monomerik oksidoreduktase yang mengkatalisa *NADPH-dependent reduction* dari senyawa karbon, termasuk glukosa. Aldose reduktase mereduksi aldehid yang dihasilkan oleh ROS (*reactive oxygen species*) menjadi alkohol inaktif serta mengubah glukosa menjadi sorbitol dengan menggunakan NADPH sebagai kofaktor. Pada sel, aktivitas aldose reduktase cukup untuk mengurangi *gluthatione* (GSH) yang merupakan tambahan stres oksidatif. Sorbitol dehidrogenase berfungsi untuk mengoksidasi sorbitol menjadi fruktosa menggunakan NAD sebagai kofaktor.⁴⁸

d) Jalur Protein Kinase C (PKC)

Hiperglikemia dalam sel akan meningkatkan sintesis molekul diasil gliserol yang merupakan kofaktor penting pada aktivasi PKC yang akan menimbulkan berbagai efek ekspresi gen.⁴⁹

Aktifasi protein kinase C akan berefek terhadap:^{50,51}

- a. Produksi molekul proangiogenik *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang berimplikasi terhadap neovaskularisasi, karakteristik komplikasi diabetik.
- b. Peningkatan aktivitas vasokonstriktor endotelin-1 dan penurunan aktivitas vasodilator endotelial nitrit oksida sintase (eNOS)
- c. Produksi molekul profibrogenik serupa TGF- β yang akan memicu deposisi matrik ekstraseluler dan material membran basal.
- d. Produksi molekul prokoagulan plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), memicu penurunan fibrinolisis dan kemungkinan terjadinya oklusi vaskuler.
- e. Produksi sitokin pro-inflamasi oleh sel endotel vaskuler.

e) Pembentukan Reactive Oxygen Species (ROS) atau Stres Oksidatif

Stres oksidatif timbul bila pembentukan ROS melebihi kemampuan sel dalam mengatasi radikal bebas, yang melibatkan sejumlah enzim dan vitamin yang bersifat antioksidan. Stres oksidatif pada diabetes melitus disebabkan karena ketidakseimbangan reaksi redoks akibat perubahan metabolisme karbohidrat dan lipid, sehingga terjadi penurunan kapasitas antioksidan.⁵¹ Stres Oksidatif dapat meningkat jika terjadi glikasi yang labil, autooksidasi glukosa, aktivitas intrasel

jalur poliol. Metabolisme karbohidrat pada hiperglikemia akan menghasilkan energi yang ekuivalen untuk mendorong sintesis ATP di mitokondria yang akan menghasilkan radikal bebas dan superoksida karena pengaruh kadar glukosa yang tinggi. Autooksidasi glukosa juga akan menaikkan radikal bebas menjadi stres oksidatif yang akan menurunkan kadar NO, merusak protein sel, meningkatkan adhesi sel leukosit pada endotel sedang fungsinya sebagai pertahanan terhambat.⁵²